

# Insulina degludec per al tractament de la diabetis *mellitus* tipus 1 i 2

**Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada**

**Programa d'harmonització farmacoterapèutica**

**Àrea del Medicament**

**27 de desembre de 2018**

#### **Autors:**

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Ana M<sup>a</sup> de Andrés, Patrícia Cabré, Diego Castillo, Anna Coma, Eva Comín, Mercedes Fernández, Juana Flores, Núria Gutiérrez, Josep Jiménez, Susana Lastra, Rosa Madridejos, Manuel Masegosa, Andrea Molina, Vicente Morales, Rosa Morros, Víctor Pérez, Àngels Pellicer, Ruth Puig-Peiró, Rafel Ramos, Ana Maria Ríos, Pascual Solanas, Antonio Sánchez, Pere Simonet, Antoni Vallano i Joan-Anton Vallés.
- Experts consultors del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Juan José Chillarón (Servei d'Endocrinologia de l'Hospital del Mar).
- Experts clínics externs: Mercedes Rigla (Servei d'Endocrinologia de l'Hospital Universitari Parc Taulí), Xavier Mundet (metge de primària, Gerència Territorial Barcelona Ciutat, ICS) i Emilio Ortega (Servei d'Endocrinologia de l'Hospital Clínic de Barcelona).
- Gerència d'Harmonització Farmacoterapèutica del CatSalut: Diego Mena, Andrea Molina i Caridad Pontes.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Insulina degludec per al tractament de la diabetis *mellitus* tipus 1 i 2. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018.**

#### **Alguns drets reservats**

© 2018, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

#### **Edita:**

Servei Català de la Salut

#### **Assessorament lingüístic:**

Gerència d'Estratègia i Comunicació

**URL:** <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

## Índex

1.	Punts clau .....	5
2.	Àrea descriptiva del problema de salut.....	6
2.1.	Descripció del problema de salut .....	6
2.2.	Tractament de la malaltia.....	7
3.	Àrea descriptiva del medicament .....	8
3.1.	Mecanisme d'acció .....	8
3.2.	Indicacions i data d'autorització.....	8
3.3.	Posologia i forma d'administració.....	8
3.4.	Utilització en poblacions especials .....	9
3.5.	Dades farmacocinètiques.....	9
4.	Evidència disponible .....	10
4.1.	DM1 .....	10
4.2.	DM2 .....	11
5.	Avaluació de l'eficàcia .....	14
5.1.	Variables utilitzades als assaigs clínics .....	14
5.2.	Característiques dels pacients inclosos.....	14
5.3.	Resultats .....	14
5.3.1.	DM1.....	14
5.3.2.	DM2.....	15
5.3.3.	Revisions sistemàtiques i metanàlisis.....	16
6.	Avaluació de la seguretat.....	16
6.1.	Esdeveniments adversos .....	16
6.2.	Esdeveniments adversos més freqüents .....	16
6.3.	Esdeveniments adversos greus .....	20
6.4.	Morts .....	21
6.5.	Discontinuations per esdeveniments adversos .....	21
6.6.	Altres esdeveniments adversos d'interès .....	21
6.7.	Contraindicacions, precaucions i interaccions .....	22
7.	Validesa interna i aplicabilitat.....	23

8. Àrea econòmica.....	27
8.1. Cost incremental del tractament.....	27
8.2. Dades d'utilització en l'entorn del CatSalut.....	27
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries .....	29
Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions.....	29
Avaluacions d'altres organismes.....	31
Annex 2. Informació sobre els comparadors.....	32
Glossari d'abreviacions .....	33
Bibliografia.....	34

## 1. Punts clau

- La insulina degludec (IDeg) és un anàleg d'insulina d'acció prolongada, autoritzada per al tractament de la diabetis *mellitus* (DM) en adults, adolescents i nens a partir d'1 any. En pacients amb DM1 s'ha d'utilitzar juntament amb una insulina d'acció ràpida per al control de la glucèmia postprandial.
- IDeg requereix validació sanitària i està finançada de forma restringida per a pacients amb DM1 o DM2 tractats amb insulines i anàlegs d'insulina d'acció prolongada que necessiten dues injeccions basals diàries i que es caracteritzen per tenir un risc relativament alt de patir hipoglucèmies.
- IDeg presenta una eficàcia similar a la dels altres anàlegs d'insulina d'acció prolongada en la reducció de l'HbA1c. No s'han realitzat estudis per comparar IDeg davant de la insulina NPH.
- En els estudis pivot (pacients amb DM sense risc augmentat d'hipoglucèmia), IDeg va mostrar unes taxes d'hipoglucèmies confirmades i d'hipoglucèmies greus similars a les d'altres anàlegs d'insulina. En aquests estudis, IDeg va mostrar disminucions de les hipoglucèmies nocturnes en pacients amb DM1, amb resultats discrepants en pacients amb DM2.
- No es van observar diferències en la incidència d'hipoglucèmies, incloses les nocturnes, respecte a insulina glargina (IGlar) 300 UI/ml en pacients amb DM2 sense risc augmentat d'hipoglucèmia. No hi ha dades comparatives davant d'aquest anàleg en pacients amb risc alt d'hipoglucèmies.
- En pacients amb risc d'hipoglucèmia, IDeg es va associar a unes taxes d'hipoglucèmies simptomàtiques confirmades i nocturnes inferiors a IGlar. La reducció va ser de 0,78 hipoglucèmies simptomàtiques menys per pacient en 32 setmanes (reducció relativa de l'11%) en DM1 i 0,45 hipoglucèmies simptomàtiques menys per pacient en 32 setmanes (reducció relativa del 30%) en DM2.
- En DM1 i alt risc d'hipoglucèmia, IDeg també va mostrar una taxa d'hipoglucèmies greus més baixa que IGlar (0,07 hipoglucèmies greus menys per pacient en 32 setmanes [reducció relativa del 35%]; sense diferències en el nombre de pacients amb una hipoglucèmia greu). En DM2 les diferències en hipoglucèmies greus no van ser estadísticament significatives.
- En un estudi realitzat principalment en pacients amb malaltia cardiovascular establerta i DM2, IDeg ha demostrat ser no inferior a IGlar pel que fa a la seguretat cardiovascular, ambdues afegides al tractament estàndard. En aquest estudi, les taxes d'hipoglucèmies greus van ser inferiors amb IDeg (0,05 hipoglucèmies greus menys per pacient en dos anys, reducció relativa del 40%).
- El cost d'IDeg és superior al de la resta d'insulines basals.

**Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:**

**MEDICAMENT PER A PACIENTS QUE HAN EXHAURIT ALTRES ALTERNATIVES  
(CATEGORIA C)**

## 2. Àrea descriptiva del problema de salut

### 2.1. Descripció del problema de salut

El terme diabetis *mellitus* (DM) defineix una sèrie d'alteracions metabòliques caracteritzades per la hiperglucèmia crònica i per trastorns en el metabolisme dels hidrats de carboni, els greixos i les proteïnes, resultat de defectes en la secreció d'insulina, en l'acció d'aquesta o en una mescla d'ambdós mecanismes. Les manifestacions agudes, que poden motivar el diagnòstic, són les conegudes clàssicament com a símptomes cardinals de la DM (poliúria, polidípsia, polifàgia, visió borrosa i, menys freqüentment, pèrdua de pes) i la cetoacidosi diabètica (més freqüent en DM tipus 1 [DM1]). A llarg termini, poden haver-hi complicacions microvasculars i macrovasculars.<sup>[1,2]</sup>

A les guies hi ha consens que el diagnòstic s'estableix per glucèmies repetides en dejú > 126 mg/dL, glucèmies  $\geq$  200 mg/dL 2 hores després del test de sobrecàrrega oral de glucosa, HbA1c > 6,5% o glucèmies > 200 mg/dL en pacients simptomàtics.<sup>[1,2]</sup>

L'Organització Mundial de la Salut (OMS) estima que hi ha 422 milions de persones al món amb DM, amb una prevalença del 8,5%.<sup>[3]</sup> A Espanya, es va estimar una prevalença del 13,8%, i a Catalunya s'estima que hi ha 560.000 pacients amb DM.<sup>[4,5]</sup> Més del 90% de casos es classifiquen com a DM tipus 2 (DM2), en la qual hi ha pèrdua parcial de l'alliberació d'insulina i/o resistència a aquesta. La resta ( $\approx$  10%) inclou la DM1, caracteritzada per l'autoimmunitat contra les cèl·lules  $\beta$  pancreàtiques amb habitualment pèrdua total de l'efecte insulínic i altres tipus de DM.<sup>[1]</sup>

La morbiditat de la DM és conseqüència de les complicacions microvasculars (retinopatia, nefropatia i neuropatia) i macrovasculars (malaltia coronària, cerebrovascular i arterial perifèrica). Aquestes últimes són la principal causa de morbimortalitat. L'augment del risc cardiovascular (CV) és independent d'altres factors de risc CV associats.<sup>[1,2]</sup>

Tot i que la DM s'associa a un risc més alt de mortalitat, la magnitud no està clarament definida (risc que oscil·la entre 1,15-3,15). Aquest excés de mortalitat és atribuïble principalment a causes CV.<sup>[6]</sup> En població espanyola es va observar un risc de mort CV duplicat respecte a la població sense DM i una qualitat de vida pitjor disminuïda sobretot en cas de complicacions cròniques, tractament amb insulina i una evolució prolongada de la DM.<sup>[7,8]</sup>

Diferents estudis han estimat els costos directes de la DM a Espanya entre 5.100 i 5.809 milions d'euros, conduïts pels costos farmacològics (38%) i hospitalaris (33%), i 2.800 milions d'euros per pèrdues de productivitat.<sup>[9,10]</sup> A Catalunya, es va estimar un cost mitjà anual per pacient amb DM2 en 3.110 € vs. 1.804 € en no diabètics. Les hospitalitzacions i els fàrmacs van provocar aproximadament el 70% de la diferència entre diabètics i no diabètics.<sup>[11]</sup>

## 2.2. Tractament de la malaltia

Els objectius generals del tractament de la DM són: evitar els símptomes de la hiperglucèmia, millorar la qualitat de vida, prevenir les complicacions microvasculars i macrovasculars i prolongar la supervivència.<sup>[12]</sup>

Tot i que les guies de tractament diferencien entre el tractament de la hiperglucèmia i el control de les comorbiditats, l'elecció del tractament hipoglucemiant requereix una visió global, ja que els tractaments disponibles poden influir en les comorbiditats presents en cada pacient.<sup>[1,2,12-13]</sup>

L'objectiu glucèmic amb més consens per a la majoria de pacients amb DM és mantenir els valors d'HbA1c entre 6,5-7%, però aquest objectiu s'ha d'individualitzar en funció del tipus de DM, les necessitats i característiques del pacient i l'avaluació del seu entorn.<sup>[12-14]</sup>

La insulina és l'únic tractament en la DM1 i es recomana iniciar el tractament amb règims basal-bolus (administració d'insulina basal complementada amb una dosi d'una insulina d'acció ràpida abans de cada àpat).<sup>[14]</sup> En la DM2, la insulina habitualment està indicada quan no s'assoleix el control glucèmic amb combinacions d'antidiabètics o en determinades situacions agudes (símptomes d'hiperglucèmia o insulinopènia, insuficiència renal, valors molt elevats d'HbA1c, fases avançades de la malaltia, episodis de descompensació o malaltia intercurrent i gestació).<sup>[12]</sup>

Hi ha diferents preparacions d'insulina que es diferencien principalment pel seu perfil cinètic i que es classifiquen per la seva durada d'acció en: ràpides (insulina regular humana, o anàlegs de acció ràpida com a aspart, lispro i glulisina), intermèdies (NPH i lispro-protamina), anàlegs d'acció prolongada (glargina [IGlar] i detemir [IDet]) i bifàsiques (barreges d'insulina ràpida i intermèdia en diferents proporcions).

Les guies recomanen, en DM1 i en DM2, utilitzar la insulina NPH i els anàlegs d'acció prolongada com a insulines basals. Els anàlegs d'insulina d'acció prolongada tenen una durada d'acció més llarga que la insulina NPH, no presenten pics d'acció i tenen un patró pla d'alliberament. Malgrat que en alguns ACA s'ha observat una taxa més baixa d'hipoglucèmies nocturnes respecte a l'NPH, no s'ha traduït de forma consistent en diferències clíniques rellevants.<sup>[15-16]</sup>

Segons les pautes d'harmonització del tractament de la DM2, en el nostre entorn es recomana l'NPH com a insulina d'elecció i s'han de considerar els anàlegs d'acció prolongada (anàleg d'elecció: IGlar) quan es presenten episodis recurrents d'hipoglucèmia simptomàtica amb l'NPH o si existeix la necessitat de simplificar la pauta.<sup>[12]</sup> Encara que no es disposa d'una recomanació explícita en la DM1 en l'àmbit del CatSalut, a la pràctica clínica se sol iniciar el tractament amb un anàleg d'acció prolongada.

La insulina degludec (IDeg) és el tercer anàleg d'insulina d'acció lenta comercialitzat a Espanya. Després de la seva administració crea un dipòsit d'insulina en el teixit subcutani que fa que tingui una durada d'acció més llarga que la resta d'insulines basals. Encara que permet un marge flexible d'administració, la posologia és una vegada al dia, de manera similar a la resta d'anàlegs.

### 3. Àrea descriptiva del medicament[17]

Taula 1. Característiques de la insulina degludec

Degludec (Tresiba®)	
Laboratori	Novo Nordisk®
Presentacions	Tresiba® 100 UI/ml solució injectable, 5 plomes de 3 ml
Excipients de declaració obligatòria	Glicerol Hidròxid sòdic
Codi ATC	A10AE06
Procediment d'autorització	Centralitzat
Data de comercialització	01.01.2016
Condicions de dispensació	Validació sanitària. El seu ús es restringeix al tractament de pacients diabètics tipus 1 i 2 tractats amb insulines i anàlegs d'insulina d'acció prolongada que necessiten dues injeccions basals diàries i que es caracteritzen per risc relativament alt de patir hipoglucèmies.

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

#### 3.1. Mecanisme d'acció

IDeg s'uneix específicament al receptor de la insulina humana i produeix els mateixos efectes farmacològics que aquesta. Facilita l'absorció de la glucosa a través de la unió als receptors d'insulina en les cèl·lules musculars i adiposes i inhibeix la producció hepàtica de glucosa.

#### 3.2. Indicacions i data d'autorització

EMA/AEMPS (21.01.2013):

- Tractament de la DM en adults, adolescents i nens a partir d'1 any.

FDA (25.09.2015)

- Indicada per millorar el control glucèmic en pacients d'1 any d'edat o edat superior a aquesta amb DM. Limitacions d'ús: no es recomana per tractar la cetoacidosi diabètica. No es recomana per a pacients pediàtrics que necessitin < 5 unitats injectables (UI).

#### 3.3. Posologia i forma d'administració

IDeg s'administra una vegada al dia, pot ser en qualsevol moment del dia però s'aconsella que sigui preferiblement sempre a la mateixa hora. Quan no és possible administrar-la a la mateixa hora del dia, IDeg ofereix certa flexibilitat respecte a l'horari d'administració, sempre que passin un mínim de 8 hores entre injeccions. S'administra per via subcutània a la cuixa, la zona superior del braç o la paret abdominal, i dins de la mateixa zona s'ha de rotar el punt d'injecció per reduir el risc de lipodistrofia.



La dosificació varia en funció de les necessitats individuals. Es recomana optimitzar el control glucèmic ajustant la dosi d'IDeg segons els valors de glucèmia en dejú. Es pot administrar una dosi d'1 a 80 UI per injecció, en increments d'1 UI.

**DM1:** s'ha d'administrar en combinació amb una insulina d'acció ràpida. En pacients tractats prèviament amb altres insulines, s'ha de considerar una reducció aproximada de la dosi del 20% d'acord amb la dosi d'insulina basal prèvia o al component basal d'una pauta contínua d'insulina i, posteriorment, s'ha d'ajustar la dosi de forma individual.

**DM2:** la dosi inicial diària són 10 UI i a continuació la dosi s'ha d'ajustar individualment. En pacients tractats amb una pauta diària d'insulina, tal com indica la fitxa tècnica, el canvi pot fer-se UI a UI, ajustant després la dosi. S'ha de considerar reduir la dosi un 20% quan el pacient rep pautes d'insulina basal d'administració dues vegades al dia o si està tractat amb IGlar 300 UI/ml (IGlar300).

No s'ha d'utilitzar en bombes d'insulina i s'ha d'instruir els pacients per utilitzar sempre una agulla nova.

### 3.4. Utilització en poblacions especials

Taula 2. Poblacions especials

<b>Pacients d'edat avançada</b>	IDeg es pot utilitzar en pacients d'edat avançada. Cal intensificar el control glucèmic i ajustar individualment la dosi d'insulina.
<b>Pediatría</b>	Es pot utilitzar en adolescents i nens $\geq 1$ any i no hi ha experiència en $< 1$ any. S'ha de considerar individualment una reducció de la dosi quan es canvia d'una altra insulina basal a IDeg per minimitzar el risc d'hipoglucèmia.
<b>Insuficiència renal (IR) / Insuficiència hepàtica (IH)</b>	Es pot utilitzar en pacients amb IR i IH. Cal intensificar el control glucèmic i ajustar individualment la dosi d'insulina.
<b>Embaràs i lactància</b>	No hi ha experiència en embarassades, però estudis en animals no mostren diferències amb la insulina humana en embriotoxicitat o teratogènia. Es desconeix si s'excreta en la llet materna, però no s'esperen efectes metabòlics en lactants.

### 3.5. Dades farmacocinètiques

Després de l'administració subcutània, IDeg forma multihexàmers solubles i estables que creen un dipòsit d'insulina en el teixit subcutani. Els monòmers d'IDeg es van separant gradualment de manera que es produeix un pas lent i continu d'IDeg a la circulació sanguínia. La durada d'acció d'IDeg és superior a 42 hores en el rang de dosis terapèutiques.

La concentració en estat estacionari s'assoleix després de 2-3 dies d'administració diària d'IDeg. La semivida d'eliminació és d'aproximadament 25 h, independentment de la dosi.

## 4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica fins a finals d'agost de 2018. L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat d'IDeg per al tractament de la DM prové de 8 pivots: 4 assaigs clínics aleatoritzats (ACA) fase IIIa en DM1 (3 en adults i 1 en població pediàtrica)<sup>[18-23]</sup> i 4 ACA fase IIIa en DM2<sup>[25-30]</sup> amb els seus respectius estudis d'extensió. A més, es disposa de 2 estudis de disseny creuat en pacients amb risc d'hipoglucèmies (SWITCH), un estudi de seguretat CV en pacients amb DM2 (DEVOTE) i un estudi respecte a IGlax300 en DM2.

No s'inclouen a l'informe tècnic estudis amb combinacions a dosis fixes que contenen IDeg, ACA amb variables principals que no siguin de control glucèmic o finals, que incloguin predominantment població asiàtica, de durada < 26 setmanes, quan el comparador no sigui rellevant clínicament (per exemple, els hipoglucèmians orals) o publicacions d'anàlisis *post hoc* o de dades en vida real.

### 4.1. DM1

Estudis pivots en adults:

- BASAL BOLUS T<sub>1</sub>/3585 (NCT01074268):<sup>[18]</sup> respecte a IDet de 26 setmanes de durada. Disposa d'un estudi d'extensió de 26 setmanes addicionals.<sup>[19]</sup>
- BASAL BOLUS T<sub>1</sub> LONG/3583 (NCT00982228):<sup>[20]</sup> respecte a IGlax de 52 setmanes de durada. Disposa d'un estudi d'extensió de 52 setmanes addicionals.<sup>[21]</sup>
- FLEX/3770 (NCT01079234):<sup>[22]</sup> IDeg a dosis flexibles<sup>1</sup> respecte a IGlax i a IDeg diària de 26 setmanes de durada (+ 26 setmanes d'extensió).

Són ACA fase IIIa oberts, multicèntrics, de grups paral·lels, amb disseny *treat-to-target*<sup>2</sup> que comparen IDeg amb IGlax o IDet. Van incloure pacients amb DM1 pretractats amb règim basal-bolus > 1 any, amb una HbA1c ≤ 10%, IMC < 35 kg/m<sup>2</sup>. Com a criteris d'exclusió destaquen els pacients amb esdeveniments CV en els últims 6 mesos, els que no siguin capaços de reconèixer les hipoglucèmies o els pacients amb > 1 hipoglucèmia greu en els últims 12 mesos.

Estudi pivot en pediatria:

- PEDIATRIC/3561 (NCT01513473):<sup>[23]</sup> respecte a IDet de 26 setmanes de durada (+ 26 setmanes d'extensió) en diferents poblacions infantils.

És un ACA obert que va incloure pacients (1-17 anys) amb DM1 pretractats amb insulina durant > 3 mesos i amb una HbA1c ≤ 11%. Es va comparar IDeg diària amb IDet c/24 h o c/12 h a criteri de l'investigador i segons les guies locals. Igual que en els pivots d'adults, la no inferioritat es va establir si el límit superior de l'interval de confiança 95% de la disminució de l'HbA1c era ≤ 0,4%.

<sup>1</sup> IDeg administrada els matins de dilluns, dimecres i divendres i els dimarts, dijous, dissabtes i diumenges a la nit, és a dir, a intervals flexibles amb un mínim de 8 h i un màxim de 40 h entre injeccions.

<sup>2</sup> La dosificació de la insulina en cada braç es realitza per tal d'assolir l'objectiu terapèutic prefixat.

En la fase d'extensió de tots els estudis els pacients es van mantenir en el tractament prèviament aleatoritzat.

Estudi de seguretat en pacients amb risc d'hipoglucèmia:

- SWITCH<sub>1</sub> (NCT02034513):<sup>[24]</sup> respecte a IGLar, de disseny creuat amb dos períodes de 32 setmanes.

És un ACA creuat amb cegament doble. Es van aleatoritzar els pacients a rebre 32 setmanes d'IDeg i, posteriorment, 32 setmanes d'IGlar o a la inversa (períodes de 16 setmanes de titulació de dosi i 16 setmanes de manteniment). Va incloure pacients pretractats amb insulina basal-bolus > 1 any o amb bomba d'insulina, HbA1c ≤ 10%, IMC < 45 kg/m<sup>2</sup> i ≥ 1 factor de risc d'hipoglucèmia.<sup>3</sup> La variable principal va ser la taxa d'hipoglucèmies greus o simptomàtiques confirmades (glucèmia < 56 mg/dl) durant el manteniment.

Les característiques principals de tots els estudis en DM1 es poden consultar a la taula 3.

**Taula 3. Característiques principals dels ACA en població amb DM1**

Estudi	Disseny	Durada	Població	Grup intervenció	Grup control
Estudis pivots de control glucèmic en adults					
BASAL BOLUS T1	ACA fase IIIa, grups paral·lels, no inferioritat, oberts	26 setmanes	456 pacients pretractats amb insulina	IDeg	IDet
BASAL BOLUS LONG T1		52 setmanes	629 pacients pretractats amb insulina	IDeg	IGlar
FLEX T1		26 setmanes	493 pacients pretractats amb insulina	IDeg FF IDeg	IGlar
Estudi de seguretat en pacients d'alt risc d'hipoglucèmia					
SWITCH 1	ACA creuat, fase IIIb CD, no inferioritat	64 setmanes	501 pacients amb risc d'hipoglucèmia	IDeg	IGlar
Estudi pivot de control glucèmic en població pediàtrica					
PEDIATRIC	ACA fase IIIb, grups paral·lels, no inferioritat, obert	26 setmanes	350 nens (1-17 anys) pretractats amb insulina	IDeg	IDet

ACA: assaig clínic aleatoritzat; CD: cegament doble; IDeg: insulina degludec; IGLar: insulina glargina; IDet: insulina detemir; IDeg FF: insulina degludec dosis flexibles.

## 4.2. DM2

Estudis pivots:

- BASAL BOLUS T<sub>2</sub>/3582 (NCT00972283):<sup>[25]</sup> respecte a IGLar de 52 setmanes de durada. Es va utilitzar un règim basal-bolus. Disposa d'un estudi d'extensió de 52 setmanes addicionals.<sup>[26]</sup>

<sup>3</sup> ≥ 1 hipoglucèmia greu en 12 mesos, TFGe 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, incapacitat per reconèixer els símptomes d'hipoglucèmia, DM1 > 15 anys d'evolució, hipoglucèmia confirmada (< 70 mg/dl) les últimes 12 setmanes.

- ONCE LONG T<sub>2</sub>/3579 (NCT00765817):<sup>[27]</sup> respecte a IGLar de 52 setmanes de durada. Només s'utilitzava insulina basal. Disposa d'un estudi d'extensió de 26 setmanes addicionals.<sup>[28]</sup>
- FLEX<sub>2</sub>/3668 (NCT01006291):<sup>[29]</sup> es compara la IDeg en règim flexible<sup>4</sup> davant de la IGLar i la IDeg diària, 26 setmanes de durada.
- LOW VOLUME (NCT01068665):<sup>[30]</sup> es compara la IDeg 200 UI/ml (concentració diferent a l'habitual, que és 100 UI/ml) respecte a IGLar, 26 setmanes de durada.

Són ACA fase III oberts, multicèntrics, de grups paral·lels, amb disseny *treat-to-target* que comparen IDeg amb IGLar. Van incloure adults amb DM2, una HbA1c basal  $\leq 10\%$  (l'estudi FLEX<sub>2</sub> permetia valors fins a  $11\%$  d'HbA1c en pacients naïf a insulina), IMC  $< 40 \text{ kg/m}^2$  (a l'estudi LOW VOLUME IMC  $< 45 \text{ kg/m}^2$ ). Es van excloure pacients amb esdeveniment CV, renal, hepàtic o oncològic recent, pacients en tractament amb un ARGLP-1 i amb tiazolidinediones (FLEX<sub>2</sub> i BASAL BOLUS permetien el tractament amb pioglitazona), pacients incapaços de reconèixer les hipoglucèmies o amb  $> 1$  hipoglucèmia greu en els últims 12 mesos i pacients amb retinopatia o maculopatia. Són estudis de no inferioritat amb un marge de  $0,4\%$  d'HbA1c.

Estudi respecte a IGLar300:

- BRIGHT (NCT02738151):<sup>[31]</sup> respecte a IGLar300 de 24 setmanes de durada.

Estudi en pacients naïfs a insulina que té un disseny similar als estudis pivots, però amb petites diferències: HbA1c basal  $\approx 7,5\text{-}10,5\%$ , es permetia qualsevol tractament oral i el marge de no inferioritat va ser de  $0,3\%$  d'HbA1c. L'objectiu va ser l'invers, demostrar la no inferioritat de la IGLar300 respecte a la IDeg.

Estudi de seguretat en pacients amb risc d'hipoglucèmia:

- SWITCH<sub>2</sub> (NCT02030600):<sup>[32]</sup> respecte a IGLar, de disseny creuat amb dos períodes de 32 setmanes.

Té el mateix disseny que l'estudi SWITCH<sub>1</sub> realitzat en pacients amb DM1 (períodes de 16 setmanes de titulació de dosi i 16 setmanes de manteniment). L'estudi SWITCH<sub>2</sub> és un ACA creuat amb cegament doble. Va incloure pacients pretractats amb règim basal-bolus  $> 1$  any o bomba d'insulina, HbA1c  $\leq 9,5\%$ , IMC  $< 45 \text{ kg/m}^2$ ,  $\geq 1$  factor de risc d'hipoglucèmia<sup>5</sup> i va excloure als pretractats amb IGLar o IDeg. La variable principal també va ser la taxa d'hipoglucèmies greus o simptomàtiques confirmades (glucèmies  $< 56 \text{ mg/dl}$ ) en el període de manteniment.

Estudi de seguretat CV:

- DEVOTE (NCT01959529):<sup>[33]</sup> respecte a IGLar de 24 mesos de durada. L'objectiu principal era avaluar la seguretat CV d'IDeg.

<sup>4</sup> IDeg administrada els matins de dilluns, dimecres i divendres i els dimarts, dijous, dissabtes i diumenges a la nit, és a dir, a intervals flexibles amb un mínim de 8 h i un màxim de 40 h entre injeccions.

<sup>5</sup>  $\geq 1$  hipoglucèmia greu en 12 mesos, TFG  $\geq 30\text{-}59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , inconscient dels símptomes d'hipoglucèmia, insulinitzats  $> 5$  anys, hipoglucèmia confirmada ( $< 70 \text{ mg/dl}$ ) les últimes 12 setmanes.

Les característiques principals de tots els estudis en DM2 es poden consultar a la taula 4.

**Taula 4. Característiques dels ACA en població amb DM2**

Estudi	Disseny	Durada	Població	Grup intervenció	Grup control
Estudis pivots de control glucèmic respecte a IGlár100					
BASAL BOLUS T2	ACA fase III, grups paral·lels, obert, no inferioritat	52 setm.	1.006 adults insulinitzats	IDeg + IAsp (± MET i/o PIO)	IGlar + IAsp (± MET i/o PIO)
ONCE LONG T2			1.030 adults insulina-naïf	IDeg (+ MET)	IGlar (+ MET)
LOW VOLUME T2		26 setm.	460 adults insulina-naïf	IDeg (200 U/ml) (+ MET ± IDPP4)	IGlar (+ MET ± IDPP4)
FLEX T2			687 pacients independentment del tractament previ	IDeg (+ MET ± SU/glin ± PIO) IDeg FF	IGlar (+ MET ± SU/glin ± PIO)
Estudi de control glucèmic respecte a IGlár300					
BRIGHT	ACA, grups paral·lels, obert, no inferioritat	24 setm.	924 adults insulina-naïf	IGlar300	IDeg
Estudi de seguretat en pacients d'alt risc d'hipoglucèmia					
SWITCH 2	ACA creuat, fase IIIb, CD, no inferioritat	64 setm.	720 pacients amb risc d'hipoglucèmia	IDeg	IGlar
Estudi de seguretat CV					
DEVOTE	ACA, grups paral·lels, CD, no inferioritat	104 setm.	7.637 pacients amb risc CV o malaltia CV/renal establerta	IDeg	IGlar

**ACA:** assaig clínic aleatoritzat; **CD:** cegament doble; **CV:** cardiovascular; **IDeg:** insulina degludec; **IAsp:** insulina aspart; **IGlar:** insulina glargina; **IDet:** insulina detemir; **IDeg FF:** insulina degludec dosis flexibles; **MET:** metformina; **PIO:** pioglitazona; **IDPP4:** inhibidors de la dipeptidil peptidasa-4; **ADO:** antidiabètics orals; **glin:** glinida; **setm.:** setmanes; **IGlar300:** insulina glargina 300 UI/ml.

Tot i que s'han identificat moltes metaanàlisis, se n'han seleccionat tres tenint en compte la font de finançament, els criteris d'inclusió, la data de publicació i el comparador escollit (el preferent és la IGlár). Aquestes són una metanàlisi en xarxa recent (2018) en DM1<sup>[34]</sup> finançat pel NICE que inclou les insulines basals i que mesura la reducció d'HbA1c i la taxa d'hipoglucèmies greus, una altra de recent (2018) respecte a IGlár finançat pel sistema públic xinès<sup>[35]</sup> que inclou població amb DM1 i DM2 i que mesura l'HbA1c i la taxa d'hipoglucèmies i, finalment, una metanàlisi directa<sup>[36]</sup> que inclou els estudis pivots i que compara la taxa d'hipoglucèmies respecte a IGlár (2013) finançat pel laboratori titular de comercialització.

## 5. Avaluació de l'eficàcia

### 5.1. Variables utilitzades als assaigs clínics

La variable primària utilitzada en els estudis pivots de control glucèmic (adults i pediatria) va ser la diferència en la reducció de l'HbA1c al final del període d'estudi respecte al basal. Com a variables secundàries rellevants es van analitzar el percentatge de pacients que assolien l'objectiu terapèutic i les taxes d'hipoglucèmies utilitzant diferents definicions (per informació sobre les hipoglucèmies, vegeu l'apartat de seguretat).

### 5.2. Característiques dels pacients inclosos

Els estudis pivots en DM1 van incloure un 38-50% de dones, d'edat entre 41-45 anys, un IMC  $\approx$  24-26 kg/m<sup>2</sup>, amb 14-20 anys d'evolució de la patologia i una HbA1c basal entre 7,7-8,0%. L'estudi pediàtric va incloure un 45% de dones amb una HbA1c basal entre 8,0-8,3%.

D'altra banda, en DM2, els estudis pivots van incloure un 38-46% de dones, d'edat entre 56-59 anys, un IMC 29-33 kg/m<sup>2</sup>, amb 8-14 anys d'evolució de la patologia i una HbA1c basal entre 8,2-8,5%. L'ACA respecte a IGlax 300 va incloure un perfil de pacients similar (47% dones, 61 anys, IMC  $\approx$  31,5 kg/m<sup>2</sup>, 11 anys d'evolució de la patologia i una HbA1c basal  $\approx$  8,6%).

### 5.3. Resultats

#### 5.3.1. DM1

En tots els estudis en població adulta, IDeg va demostrar ser no inferior a IGlax i a IDet en la variable de control glucèmic, atès que va reduir de manera similar els nivells d'HbA1c (excepte en el FLEX, en el qual les diferències són favorables a IGlax, tot i que es compleix el criteri de no inferioritat [marge superior de l'IC 95% < 0,4% HbA1c]). La no inferioritat va ser consistent en les anàlisis per intenció de tractar (ITT) i per protocol (PP). També es va demostrar la no inferioritat d'IDeg FF davant d'IGlax i d'IDeg d'administració 1 vegada al dia. Dels 2 estudis respecte a IGlax, en un<sup>[20]</sup> hi va menys dosi final d'IDeg ( $\approx$ 14%) i en l'altre no hi va haver diferències a les 26 setmanes. Els resultats es poden consultar a la taula 5.

Els estudis d'extensió mostren resultats concordants amb els estudis pivots i no es van observar diferències entre els braços de tractament en la disminució de l'HbA1c al final del període d'estudi.

En la població pediàtrica, IDeg també va ser no inferior a IDet amb 1 o 2 administracions diàries (vegeu la taula 5, marge superior de l'IC 95% < 0,4% HbA1c). Encara que a la setmana 26 hi va haver diferències a favor d'IDet (0,15% [IC 95% 0,03 a 0,32]) confirmades en l'anàlisi PP, aquesta diferència estadística desapareix a les 52 setmanes (estudi d'extensió). La dosi d'IDet al final de l'estudi va ser superior a la d'IDeg ( $\approx$  30%).

**Taula 5. Resultats dels ACA de control glucèmic en població amb DM1**

Estudi	IDeg			Comparador			Diferència entre grups (IC 95%)
	N		HbA1c	N		HbA1c	
Pacients adults							
BASAL BOLUS T1	302	IDeg	-0,71	153	IDet	-0,61	-0,09 (-0,23 a 0,05)
BASAL BOLUS LONG T1	472	IDeg	-0,40	157	IGlar	-0,39	-0,01 (-0,14 a 0,11)
FLEX T1	164	IDeg	-0,40	164	IGlar	-0,58	0,17 (0,04 a 0,30)
		FF		165	IDeg	-0,41	0,01 (-0,13 a 0,14)
Població pediàtrica							
PEDIATRIC	174	IDeg	-0,20	176	IDet	-0,31	0,15 (0,03 a 0,32)

**IDeg:** insulina degludec; **IGlar:** insulina glargina; **IDet:** insulina detemir; **IDeg FF:** insulina degludec dosis flexibles.

### 5.3.2. DM2

En tots els estudis pivot en pacients amb DM2 el comparador va ser IGlar. Tant en adults pretractats amb insulina com en pacients naïf a insulina es va demostrar la no inferioritat d'IDeg respecte a IGlar, ja que ambdues redueixen els nivells d'HbA1c de manera similar. L'administració amb dosis flexibles d'IDeg o d'una formulació amb concentracions superiors d'IDeg (200 UI/ml) també va mostrar la no inferioritat davant d'IGlar. D'altra banda, la IGlar300 va demostrar la no inferioritat respecte a IDeg en pacients naïf a insulina. Els resultats d'aquests ACA es presenten a la taula 6.

Les comparacions de les dosis d'IGlar i d'IDeg al final dels ACA van ser incoherents (2 ACA<sup>[27,29]</sup> sense diferències, 1 ACA<sup>[25]</sup> on la dosi d'IDeg va ser superior [≈ 8%] i un ACA<sup>[30]</sup> on la dosi d'IGlar va ser superior [≈ 11%] respecte a IDeg 200UI/ml). La dosi d'IGlar300 va ser superior (≈ 20%) respecte a IDeg.

En un dels estudi d'extensió (extensió del BASAL BOLUS) no hi va haver diferències de control glucèmic en la setmana 104 (0,12% [IC 95% -0,01 a 0,25]) mentre que en l'altre (extensió del ONCE LONG) hi va haver una lleu diferència a favor d'IGlar de 0,16 punts (IC 95% 0,02 a 0,30; p = 0,022) a la setmana 78.

**Taula 6. Resultats dels ACA de control glucèmic en població amb DM2**

Estudi	IDeg			Comparador			Diferència entre grups (IC 95%)
	N		HbA1c	N		HbA1c	
Estudis pivot respecte a IGLar							
BASAL BOLUS	744	IDeg	-1,10	248	IGlar	-1,18	0,08 (-0,05 a 0,21)
ONCE LONG	773	IDeg	-1,06	257	IGlar	-1,15	0,09 (-0,04 a 0,22)
LOW VOLUME	228	IDeg	-1,18	229	IGlar	-1,22	0,04 (-0,11 a 0,19)
FLEX T2	229	IDeg FF	-1,17	230	IGlar	-1,21	0,04 (-0,12 a 0,20)
				228	IDeg	-1,03	-0,13 (-0,29 a 0,03)
Estudi respecte a IGLar300							
BRIGHT	462	IDeg	-1,59	462	IGlar300	-1,64	0,05 (-0,05 a 0,15)

**IDeg:** insulina degludec; **IGlar:** insulina glargina; **IDet:** insulina detemir; **IDeg FF:** insulina degludec dosis flexibles.



### 5.3.3. Revisions sistemàtiques i metanàlisis

La metanàlisi més recent disponible en DM1 està finançada pel NICE. Inclou ACA paral·lels (no s'inclou el SWITCH<sub>1</sub> pel disseny creuat –vegeu l'apartat de seguretat per informació sobre aquest estudi–) amb l'objectiu d'avaluar el canvi en l'HbA1c i en la taxa de hipoglucèmies greus. Només es van detectar diferències entre IDet dues vegades al dia i l'NPH dues vegades al dia. Ni en l'evidència directa ni en la indirecta hi va haver diferències entre IDeg i altres insulines.

L'altra metanàlisi independent inclou els estudis SWITCH i el DEVOTE. Indica que no hi ha diferències d'IDeg respecte a l'Glar en el control de l'HbA1c en DM2, però sí en DM1 (0,06% [IC 95% 0,00 a 0,12]). Quant a les hipoglucèmies, els resultats van ser diferents en funció de la definició usada (diferències en les totals confirmades durant el manteniment, però no en el període complet; diferències en les nocturnes i les greus a expenses de la DM2, sense diferències en DM1). Va concloure que les diferències en la taxa d'hipoglucèmies a favor d'IDeg van ser més pronunciades en el període nocturn, el període de manteniment i en pacients amb DM2. IDeg va reduir la incidència d'hipoglucèmies greus en DM2 (RR = 0,65 [0,52 a 0,89]), però no en DM1. No hi va haver diferències en la taxa total d'esdeveniments adversos (EA) greus o en els EA possiblement associats al producte.

En la metanàlisi dels estudis pivots hi va haver diferències a favor d'IDeg en la població amb DM2 en les hipoglucèmies totals i en les nocturnes. Encara que aquesta disminució es veu en tot el període complet (RR = 0,83 [IC 95% 0,74 a 0,94]) és sobretot dependent del període de manteniment (RR = 0,68 [0,57 a 0,82]). No hi va haver diferències en la població amb DM1.

## 6. Avaluació de la seguretat

### 6.1. Esdeveniments adversos

La seguretat d'IDeg (incloent-hi la combinació amb l'Asp) ha estat avaluada en 5.624 pacients en els ACA fase IIIa pivots. D'aquests, 4.275 es van incloure en els estudis confirmatoris i 1.635 van estar exposats a IDeg com a mínim 12 mesos.

A més, es disposa d'un ACA creuat (SWITCH) que avalua les hipoglucèmies en cada tipus de DM en pacients amb risc d'hipoglucèmies (n = 501 amb DM1 i n = 720 amb DM2), un ACA de seguretat CV (DEVOTE) de 2 anys de seguiment en pacients amb DM2 amb alt risc CV (n = 7.637, 3.818 exposats a IDeg) i un estudi (BRIGHT) que compara IDeg i l'Glar300 (n = 929, 466 exposats a IDeg).

### 6.2. Esdeveniments adversos més freqüents

L'única reacció adversa (RA) descrita a la fitxa tècnica com a molt freqüent és la **hipoglucèmia** i, com a RA freqüents, hi ha les reaccions en el lloc d'injecció.



En els estudis de control glucèmic, la proporció de pacients que va experimentar algun EA i els EA possible/probablement relacionats amb el producte van ser lleugerament superiors amb IDeg, amb una majoria d'EA de gravetat lleu o moderada. La diferència va ser més pronunciada en els pacients amb DM2 (IDeg 68,3% vs. IGlar 65,1%). En DM1 la taxa va ser similar entre grups (IDeg 77,3% vs. comparadors 76,2%).

En les dades agregades d'IDeg i IDeg coformulada amb IAsp, la taxa d'EA va ser similar entre els grups de tractament, amb una distribució d'EA similar a l'observada en els assaigs d'IDeg. Va haver-hi lleus diferències que afavorien els comparadors en les taxes de nasofaringitis, cefalea, errors d'administració i augment de pes.

### Hipoglucèmia

En els estudis pivots, el 91%-99% de pacients adults amb DM1 va experimentar  $\geq 1$  esdeveniment hipoglucèmic confirmat,<sup>6</sup> la majoria diürns ( $> 90\%$ ). El nombre d'episodis hipoglucèmics totals va ser similar entre IDeg i els comparadors. En els estudis pivots en pacients amb DM2 tampoc hi va haver diferències entre grups, excepte a l'estudi BASAL BOLUS en el qual es va observar una diferència de 2,5 episodis menys per pacient/any en el braç d'IDeg (RR = 0,82; IC 95% 0,69 a 0,99;  $p = 0,0359$ ) respecte a IGlar (vegeu la taula 7).

En adults amb DM1, IDeg va reduir la proporció d'episodis nocturns d'hipoglucèmia<sup>7</sup> davant dels comparadors, amb una diferència d'entre 1,4 a 4 episodis per pacient/any menys amb IDeg. En DM2, IDeg va reduir la proporció d'episodis nocturns d'hipoglucèmia comparat amb IGlar en 2 de 4 estudis pivots (vegeu la taula 7).

En el pacient pediàtric amb DM1, les taxes d'hipoglucèmies totals i nocturnes no van diferir entre IDeg i IDet, malgrat es va utilitzar una dosi més alta d'IDet i que el control glucèmic va ser lleugerament millor amb aquesta última.

L'únic estudi que de moment ha comparat IGlar 300 UI respecte a IDeg no ha mostrat diferències ni en les hipoglucèmies totals ni en les hipoglucèmies nocturnes. En general, totes les variables secundàries que analitzaven hipoglucèmies van ser similars entre braços a la setmana 24.

<sup>6</sup> Esdeveniments hipoglucèmics confirmats: valors de glucosa en plasma  $< 56$  mg/dl (independentment dels símptomes) o esdeveniments greus que van requerir assistència (sense necessitat de confirmació per glucosa plasmàtica).

<sup>7</sup> Hipoglucèmia nocturna: esdeveniments confirmats entre les 00:01-5:59 h en adults i les 23:00-7:00 h en població pediàtrica.

**Taula 7. Nombre d'hipoglucèmies en els ACA de control glucèmic en adults**

Estudi	Tractament	Hipoglucèmia total confirmada		Hipoglucèmia nocturna confirmada	
		Taxa episodis pacient/any	RR (IC95%; p)	Taxa episodis pacient/any	RR (IC 95%; p)
DM1					
BASAL BOLUS T1	IDeg	42,54	1,07 (0,89 a 1,28);	4,41	0,75 (0,59 a 0,96)
	IGlar	40,18	NS	5,86	p = 0,021
BASAL BOLUS LONG T1	IDeg	45,8	0,98 (0,80 a 1,20);	4,14	0,66 (0,49 a 0,88)
	IDet	45,7	NS	5,94	p = 0,021
FLEX T1	IDeg FF	82,4	1,03 (0,85 a 1,26);	6,2	0,60 (0,44 a 0,82)
	IDeg	88,3	NS <sup>†</sup>	9,6	p = 0,001 <sup>†</sup>
	IGlar	79,7		10,0	
DM2					
BASAL BOLUS	IDeg	11,09	0,82 (0,69 a 0,99);	1,40	0,75 (0,58 a 0,99)
	IGlar	13,63	p = 0,0359	1,84	p = 0,039
ONCE LONG	IDeg	1,52	0,82 (0,64 a 1,04);	0,25	0,64 (0,42 a 0,98)
	IGlar	1,85	NS	0,39	p = 0,038
LOW VOLUME	IDeg	1,22	0,86 (0,58 a 1,28);	0,18	0,64 (0,30 a 1,37)
	IGlar	1,42	NS	0,28	NS
FLEX T2	IDeg FF	3,64	1,03 (0,75 a 1,40);	0,63	0,77 (0,44 a 1,35)
	IDeg	3,62	NS <sup>†</sup>	0,56	NS <sup>†</sup>
	IGlar	3,48		0,75	
BRIGHT	IDeg	0,9	0,69 (0,45 a 1,08)	0,22	1,09 (0,6 a 2,0)
	IGlar300	0,6	NS	0,24	NS

IC: interval de confiança; **IDeg**: insulina degludec; **IGlar**: insulina glargina; **IGlar300**: insulina glargina 300 UI/ML; **IDet**: insulina detemir; **IDeg FF**: insulina degludec dosis flexibles; **NS**: sense diferències estadístiques; **RR**: raó de taxes.

<sup>†</sup>IDeg FF vs. IGlar

D'altra banda, en l'estudi DEVOTE (vegeu l'apartat de seguretat CV), als 2 anys de seguiment, IDeg va mostrar respecte a IGlar una taxa de pacients amb hipoglucèmies greus (variable secundària inclosa en l'anàlisi jerarquitzada) més baixa, 4,9% (187 pacients) vs. 6,6% (252 pacients) (RR = 0,60 [IC 95% 0,48 a 0,76]; p < 0,001) i una taxa d'hipoglucèmies nocturnes també més baixa 1,0% vs. 1,9% (RR = 0,47 [IC 95% 0,31-0,73]; p < 0,001).

Finalment, cal destacar els estudis SWITCH,<sup>[24,32]</sup> que van incloure població amb risc d'hipoglucèmia (la majoria de la població complia el criteri d'haver patit una hipoglucèmia les últimes 12 setmanes). Són dos estudis creuats (un en DM1 i l'altre en DM2) que tenen com a variable principal la taxa d'hipoglucèmies simptomàtiques (confirmades amb glucèmies plasmàtiques < 56 mg/ml i hipoglucèmies greus que van requerir assistència). Pel que fa a la població, una mica menys de la meitat van ser dones i l'HbA1c basal va ser de 7,6%. Les característiques basals de la població en els braços de cada estudi van ser relativament homogènies i, tal com era d'esperar, la població diferia en alguns aspectes entre els dos estudis, per exemple, en el temps d'evolució de la DM (23 i 14 anys per DM1 i DM2, respectivament) i l'IMC (27,5 i 32,1 kg/m<sup>2</sup> per DM1 i DM2, respectivament).

En el SWITCH<sub>1</sub> (DM1) hi va haver diferències en les taxes d'hipoglucèmies simptomàtiques, però no diferències en el nombre de pacients amb aquestes hipoglucèmies. IDeg va produir 0,78 hipoglucèmies simptomàtiques per pacient menys (reducció 11% en termes relatius), 0,46

hipoglucèmies nocturnes simptomàtiques per pacient menys (reducció 36% en termes relatius) i 0,07 hipoglucèmies greus per pacient menys (reducció 35% en termes relatius) durant les 32 setmanes del període de manteniment. Els resultats es poden consultar a la taula 8.

En el SWITCH<sub>2</sub> (DM2), les taxes d'hipoglucèmia van ser menors que en la DM1. Hi va haver diferències a favor d'IDeg en les taxes d'hipoglucèmies simptomàtiques, degut a les hipoglucèmies simptomàtiques confirmades, ja que no hi va haver diferències en les hipoglucèmies greus. Respecte a IGlar, IDeg va produir 0,45 hipoglucèmies simptomàtiques per pacient menys (reducció 30% en termes relatius) i 0,16 hipoglucèmies nocturnes simptomàtiques per pacient menys (reducció 42% en termes relatius) durant les 32 setmanes de manteniment. No hi va haver diferències en les hipoglucèmies greus. Els resultats es poden consultar a la taula 8.

**Taula 8. Resultats principals dels estudis SWITCH**

Variable	IDeg			IGlar			Diferència entre grups <sup>†</sup>
	N (%)	Esdeveniments	Episodis 100 pacients/ any	N (%)	Esdeveniments	Episodis 100 pacients/ any	RR (IC 95%; p)
<b>SWITCH 1</b>							
Hipoglucèmia simptomàtica <sup>8</sup>	323 (77,3)	2.772	2.200,9	337 (79,9)	3.126	2.462,7	0,89 (0,85 a 0,94) p < 0,001
Hipoglucèmia nocturna simptomàtica	137 (32,8)	349	277,1	182 (43,1)	544	428,6	0,64 (0,56 a 0,73) p < 0,001
Hipoglucèmia greu	43 (10,3)	87	69,1	72 (17,1)	117	92,2	0,65 (0,48 a 0,89) p = 0,007
<b>SWITCH 2</b>							
Hipoglucèmia simptomàtica <sup>11</sup>	142 (22,5)	305	185,6	195 (31,6)	496	265,4	0,70 (0,61 a 0,80) p < 0,001
Hipoglucèmia nocturna simptomàtica	61 (9,7)	105	55,2	91 (14,7)	175	93,6	0,58 (0,46 a 0,74) p < 0,001
Hipoglucèmia greu	10 (1,6)	10	5,3	12 (2,4)	17	9,1	0,54 (0,21 a 1,42) p = 0,35

IC: interval de confiança; IDeg: insulina degludec; IGlar: insulina glargina; RR: raó de taxes.

<sup>†</sup>Calculat en base als esdeveniments, no als pacients.

## Seguretat CV<sup>[30]</sup>

L'estudi DEVOTE és un ACA multicèntric, de grups paral·lels i cegament doble dissenyat amb l'objectiu d'avaluar la seguretat CV d'IDeg davant del tractament amb IGlar en pacients amb DM2, control glucèmic inadequat i alt risc CV.<sup>9</sup> És un estudi de no inferioritat (marge preespecificat: límit superior de l'IC 95% de l'HR < 1,3) on la variable principal va ser el MACE-3 (mort CV, infart de miocardi [IAM] no mortal i ictus no mortal). La variable secundària jerarquitzada va ser la taxa

<sup>8</sup> Hipoglucèmia simptomàtica: valors de glucosa en plasma < 56 mg/dl amb símptomes o esdeveniments greus que van requerir assistència (sense necessitat de confirmació per glucosa plasmàtica).

<sup>9</sup> ≥ 50 anys amb malaltia CV o renal establerta o ≥ 60 anys amb alt risc CV.

d'hipoglucèmies greu, i també es va avaluar el MACE ampliat consistent en el MACE-3 conjuntament amb l'hospitalització per angina inestable.

Es van incloure 7.637 pacients que es van seguir durant una mitjana de 2 anys. L'edat mitjana va ser de 65 anys, IMC = 33,6 kg/m<sup>2</sup>, HbA1c = 8,4% i 16-17 anys d'evolució de la DM2. Un 37-38% dels pacients tenien un TFG < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> i un 2,8% < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. El 14% van ser pacients d'alt risc CV i la resta amb malaltia CV/renal establerta.

Un 8,5% de pacients en el grup d'IDeg i un 9,3% en el grup d'IGlar van patir un esdeveniment inclòs en el MACE-3, i es va demostrar la no inferioritat (HR = 0,91 [IC 95% 0,78 a 1,06]). No es van trobar diferències significatives en els monocomponents, ni en el MACE ampliat ni en la mortalitat. Tampoc hi va haver diferències en el control glucèmic, però sí en la dosi d'insulina (2 UI més per IDeg).

En l'anàlisi de subgrups, només hi va haver una p d'interacció positiva en l'anàlisi segons l'àrea geogràfica, amb els grups d'Àfrica i Àsia que afavoreixen IDeg i sense diferències en el grup d'Europa i Amèrica.

### 6.3. Esdeveniments adversos greus

En els estudis pivots de control glucèmic, la taxa d'EA greus va ser superior amb IDeg (7,9%) que amb els comparadors (6,5%). No obstant això, la quantitat d'esdeveniments va ser baixa i, excepte la hipoglucèmia, no hi va haver diferències significatives en la distribució entre grups.

En la població amb DM1, les hipoglucèmies reportades com a EA greus van ser similars en ambdós grups de tractament. En la població amb DM2, la taxa va ser més alta en el grup d'IDeg que en els comparadors ( $\approx$  1,2 esdeveniments/100 pacients i any amb IDeg i 0,6 esdeveniments/100 pacients i any amb el comparador), tot i que el nombre total d'esdeveniments greus va ser molt baix. En l'anàlisi agregada d'IDeg i IDegAsp, les hipoglucèmies i la distribució d'EA greus van ser similars en tots els grups de tractament.

No hi va haver diferències en els EA greus entre IGlar i IDeg ni en el SWITCH<sub>1</sub> (15,2% vs. 12,8%), ni el SWITCH<sub>2</sub> (9,8% vs. 9,5%) ni en el BRIGHT (4,5% vs. 4,3%). A l'estudi DEVOTE, tot i que tampoc va haver-hi diferències (39,7% vs. 38,6%), cal destacar que les taxes d'EA greus van ser més altes que en la resta d'estudis, però que quasi la meitat d'aquestes van ser d'origen CV (16,1% vs. 15,2%).

## 6.4. Morts

En la població agrupada dels estudis pivots d'IDeg i la combinació IDeg + IAsp, es van registrar 27 morts, 18 en el grup IDeg/IDegAsp (0,3%) i 9 amb els comparadors (0,2%). No hi va haver diferències entre tractaments pel que fa al tipus d'esdeveniments i totes les morts es van considerar improbablement relacionades amb el tractament. En els SWITCH i el BRIGHT les taxes de mortalitat van ser molt baixes i no hi va haver diferències. Tampoc hi va haver diferències en el DEVOTE: RR = 0,91 (IC 95% 0,76 a 1,11).

## 6.5. Discontinuations per esdeveniments adversos

En els estudis de control glucèmic, la proporció de discontinuacions per EA va ser baixa, però superior en el grup d'IDeg (2,3% vs. 1,3%). La hipoglucèmia va ser el motiu més freqüent de retirada en DM1, i es va registrar més freqüentment en IDeg que en els comparadors (DM1: IDeg 2,5%, comparador 0,9%; DM2: IDeg 0,6%, comparador 0,3%). No obstant això, la taxa va ser generalment molt baixa.

Altres EA que van provocar la retirada del tractament en pacients amb DM2 van ser principalment els trastorns CV i l'augment de pes. Aquests es van reportar en una proporció similar de pacients en cada grup de tractament.

En els SWITCH, BRIGHT i DEVOTE no hi va haver diferències rellevants en les discontinuacions per EA entre grups i la proporció va ser < 5%.

## 6.6. Altres esdeveniments adversos d'interès

- **Neoplàsies:** en els estudis de control glucèmic, la proporció de pacients amb diagnòstic de neoplàsia maligna va ser similar (0,5%) en els diferents grups de tractament. En la resta d'estudis tampoc hi va haver diferències rellevants.
- **Errors de medicació:** van ser superiors amb IDeg (4,4% vs. 2,2%). Es van deure principalment a la confusió entre el bolus i la insulina basal (2,6% amb IDeg vs. 1% amb els comparadors). Van conduir a un episodi hipoglucèmic en aproximadament el 40% dels casos, però la majoria es van poder autocontrolar.
- **Retinopatia diabètica:** es va produir de manera similar amb IDeg (5,1/100 pacients i any) que amb els comparadors (5,6/100 pacients i any). La millora abrupta del control glucèmic pot associar-se a un empitjorament temporal de la retinopatia diabètica, i és un efecte de classe de les insulines.
- **Neuropatia perifèrica:** es van registrar menys casos amb IDeg que amb els comparadors (5,8/100 pacients i any vs. 7,1/100 pacients i any). La majoria dels esdeveniments van ser lleus i alguns pocs de gravetat moderada.

## 6.7. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.

### Contraindicacions:

- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.

### Precaucions:

- **Hipoglucèmia:** l'omissió d'un àpat o l'exercici físic intens no previst poden produir una hipoglucèmia. S'ha de tenir especial cura amb aquest aspecte en nens. Els pacients en els quals el control glucèmic millora substancialment poden experimentar un canvi en els seus símptomes habituals d'avís d'hipoglucèmia. Com passa amb altres insulines basals, l'efecte prolongat d'IDeg pot retardar la recuperació d'una hipoglucèmia.
- **Malalties concomitants:** les infeccions i situacions febrils generalment augmenten els requeriments d'insulina. Les malalties concomitants renals, hepàtiques o que afectin les glàndules suprarenals, pituïtària o tiroïdal també poden requerir un canvi en la dosi d'insulina.
- **Hiperglucèmia:** es recomana insulina ràpida per la hiperglucèmia greu. La dosificació inadequada i/o la interrupció del tractament poden ocasionar hiperglucèmia i potencialment cetoacidosis diabètica.
- **Combinació de pioglitazona i insulines:** s'han notificat casos d'insuficiència cardíaca congestiva (ICC), especialment en pacients amb factors de risc. Si s'utilitza aquesta combinació, s'ha de vigilar l'aparició de signes i símptomes d'ICC, com l'augment de pes i l'edema. S'ha d'interrompre el tractament amb pioglitazona si té lloc qualsevol deteriorament dels símptomes cardíacs.
- **Trastorns oculars:** la intensificació del tractament amb insulina, amb una millora brusca del control glucèmic, es pot associar a un empitjorament temporal de la retinopatia diabètica. Tanmateix, un bon control glucèmic a llarg termini redueix el risc d'avenç d'aquesta malaltia.
- **Errors de medicació:** s'ha d'indicar als pacients que comprovin sempre l'etiqueta de la insulina abans de cada injecció i que revisin les unitats marcades en el comptador de dosi. No s'han d'usar xeringues per extreure el medicament de la ploma precarregada.
- **Anticossos antiinsulina:** l'administració d'insulina pot provocar la formació d'anticossos. En casos rars la presència d'aquests anticossos antiinsulina pot fer necessari l'ajust de la dosi d'insulina per corregir una tendència a la hiperglucèmia o hipoglucèmia.

### Interaccions:

- Substàncies que poden reduir els requeriments d'insulina: antidiabètics orals, ARGLP-1, inhibidors de la monoamino-oxidasa (IMAO), betabloquidors, inhibidors de l'enzim conversiu de l'angiotensina (IECA), salicilats, esteroides anabòlics i sulfonamides.
- Substàncies que poden augmentar els requeriments d'insulina: anticonceptius orals, tiazides, glucocorticoides, hormones tiroïdals, simpaticomimètics, hormona de creixement i danazol.

- Altres: l'octreotida i la lanreotida poden augmentar o reduir els requeriments d'insulina. L'alcohol pot intensificar o reduir l'efecte hipoglucemiant de la insulina. Els betablocadors poden emascarar els símptomes d'hipoglucèmia.

## 6.8. Pla de gestió de riscos

El pla de gestió de riscos inclou els riscos importants considerats rellevants següents: errors entre la insulina basal i els bolus (identificats) i errors entre les diferents concentracions d'IDeg (potencials). Es considera que hi ha manca d'informació o que les dades són limitades en l'ús en indicació no aprovada (*off-label*), en embarassades, lactants, nounats i nens < 1 any.

## 7. Validesa interna i aplicabilitat

Els ACA inclosos en el desenvolupament clínic d'IDeg es consideren estudis amb un disseny i una qualitat acceptable, tot i que cal destacar que els estudis de control glucèmic són ACA oberts. Encara que això pot limitar-ne la validesa externa, la variable principal dels estudis és una variable objectiva (HbA1c) i, per tant, es minimitza la limitació. A més, és comprensible la utilització d'aquest disseny perquè els dispositius d'administració de les diferents insulines utilitzades en els estudis són diferents. Els ACA SWITCH i DEVOTE sí que són de cegament doble.

En els ACA SWITCH i BRIGHT les taxes de retirada van ser elevades ( $\approx 20\%$ ). Encara que en general no hi va haver diferències evidents en la proporció de participants que es retiraven en cadascun dels grups, aquestes altes taxes d'abandonament podrien haver compromès la distribució equilibrada dels pacients entre grups de tractament.

IDeg s'ha comparat amb sitagliptina (estudi no inclòs en aquest informe tècnic) i amb la resta d'anàlegs basals d'insulina disponibles (IDet, IGlar i IGlar300). No es disposa d'estudis davant de l'NPH, la insulina recomanada com a tractament insulínic inicial a les pautes d'harmonització farmacoterapèutica del tractament farmacològic de la DM2.<sup>[12]</sup> En qualsevol cas, IGlar és l'anàleg d'acció prolongada d'elecció en DM2<sup>[12]</sup> i es disposa d'estudis respecte a IDet en DM1, situació en la qual aquesta s'utilitza. Per tant, els comparadors es consideren adequats. Només es disposa d'un ACA aleatoritzat amb qualitat metodològica suficient comparatiu amb IGlar300, una formulació d'IGlar que té una concentració més alta (300 UI/ml) i a la qual se li postulen avantatges en les hipoglucèmies respecte a la formulació clàssica d'IGlar (concentració 100 UI/ml).

El estudis pivots van tenir una durada d'entre 26 i 52 setmanes, amb períodes d'extensió de fins a 104 setmanes, i l'estudi de seguretat CV va ser de 104 setmanes de durada. No hi ha dades provinents d'assaigs clínics comparatius a més llarg termini tot i ser un tractament habitualment crònic.

En general, es consideren apropiats els criteris d'inclusió tant en l'estudi de seguretat CV (DEVOTE), en el qual està representada la població d'alt risc CV, com en els estudis SWITCH, on



es va incloure població amb alt risc d'hipoglucèmia, com en els diferents estudis de control glucèmic que inclouen població amb DM candidata a tractament amb insulina. No obstant això, sí que destaquen els criteris d'exclusió dels estudis glucèmics, ja que es van excloure pacients amb hipoglucèmies recurrents o pacients amb incapacitat per detectar-les de manera que es va seleccionar una població de risc baix. També comentar que hi va haver una infrarepresentació de pacients amb IR (TFG < 30 ml/min) (criteri d'exclusió del DEVOTE).

La variable principal en la majoria d'estudis va ser el descens de l'HbA1c, una variable subrogada de la patologia però que és la recomanada per les agències reguladores, la utilitzada en la pràctica clínica per al seguiment dels pacients i la que s'ha fet servir en els estudis d'altres hipoglucemians. Tal com sol·liciten les agències reguladores, i amb coherència amb altres tractaments de la DM, es disposa de l'estudi de seguretat CV que va incloure població d'alt risc CV i va mesurar el MACE-3 i el MACE ampliat amb l'hospitalització per angina inestable. En els dos estudis SWITCH, la variable principal va ser una variable composta per la hipoglucèmia simptomàtica confirmada per glucèmia plasmàtica i les hipoglucèmies greus, que es considera una variable acceptable tot i que l'ítem de més rellevància clínica són les hipoglucèmies greus. Malgrat que a la variable principal el punt de tall per a la glucosa plasmàtica en les hipoglucèmies va ser 56 mg/dl, sorprèn que un dels criteris d'inclusió era haver tingut una hipoglucèmia confirmada en les últimes 12 setmanes, però en aquest cas es considerava un valor de glucèmia de < 70 mg/dl.

En els ACA pivots de control glucèmic, el disseny *treat-to-target*, tot i ser el requerit per les agències reguladores, fa que sigui difícil trobar diferències en la variable principal (HbA1c), ja que s'administra la dosi d'insulina que sigui necessària per aconseguir la normoglucèmia. Les dosis utilitzades dels diferents tipus d'insulina van ser similars en la majoria d'estudis.

Habitualment es considera com a clínicament rellevant una diferència de 0,3% d'HbA1c. Aquest marge és el que es va utilitzar a l'estudi BRIGHT (no inferioritat d'IGlar300 respecte a IDeg). Tots els estudis pivots van usar un marge de no inferioritat de 0,4%, encara que l'EMA recomana el 0,3% (l'FDA permet 0,3-0,4%). Tanmateix, a l'EPAR s'exposa que, tot i haver utilitzat el marge de 0,4%, el límit superior de l'interval de confiança es troba entre 0,2 i 0,3 punts d'HbA1c i, per tant, també es compliria la no inferioritat. Les dosis d'insulina utilitzades en els estudis pivot van ser similars i, en aquests estudis en DM2, només es van observar diferències en les hipoglucèmies a favor d'IDeg en l'estudi SWITCH<sub>2</sub> (també va haver-hi diferències en el DEVOTE). La dosi d'IGlar300 sí que va diferir de la d'IDeg (≈ 20% menys amb IDeg) al final de l'estudi. Aquest fet ja és conegut i la fitxa tècnica d'IDeg i d'IGlar ja recomanen disminuir un 20% les UI diàries quan es realitza un canvi d'insulina procedent d'IGlar300.

Respecte a les hipoglucèmies greus, que són les més rellevants, no es van trobar diferències ni en la població amb DM2 i alt risc d'hipoglucèmies ni en població general amb DM1 o DM2 inclosa en els estudis de control glucèmic. Sí que es van observar diferències en pacients amb DM2 i alt risc CV (4,9% vs. 6,6%; RR = 0,60 [IC 95% 0,48 a 0,76]; p < 0,001) i en pacients amb DM1 i alt risc d'hipoglucèmies (0,07 hipoglucèmies greus menys per pacient en el període de 32 setmanes [reducció relativa del 35%]). Tot i aquesta diferència estadísticament significativa a l'estudi



SWITCH1 en les hipoglucèmies greus, quan s'analitza la proporció de pacients amb algun esdeveniment hipoglucèmic, aquesta era similar entre grups (77% amb IDeg i 80% amb IGlar).

Quant a les hipoglucèmies confirmades o simptomàtiques, en els ACA de control glucèmic respecte a IGlar no hi va haver diferències (excepte un estudi en DM2), però en canvi en els estudis específics en població amb alt risc d'hipoglucèmia sí que els resultats van ser favorables a IDeg, amb 0,78 i 0,45 hipoglucèmies simptomàtiques menys per pacient en 32 setmanes en DM1 i DM2, respectivament (reducció relativa de l'11% i 30%). Els resultats d'efecte en les hipoglucèmies nocturnes respecte a IGlar són bastant consistents entre els estudis, amb diferències a favor d'IDeg (en pacient general, 1,4-4 hipoglucèmies pacient/any menys en DM1 i < 0,5 hipoglucèmies pacient/any en DM2 tot assolint la significació estadística només en alguns estudis).

De l'estudi SWITCH1 sorprèn que les taxes d'hipoglucèmies simptomàtiques esperades amb les quals es va calcular la mida mostral va ser de 5 hipoglucèmies/pacient/any, mentre que finalment les taxes van ser de 22 hipoglucèmies/pacient/any en el braç d'IDeg i 25 hipoglucèmies/pacient/any amb IGlar, és a dir, es va quintuplicar la taxa esperada d'hipoglucèmies. Amb el SWITCH2 va ser similar, s'esperaven taxes de 0,5 hipoglucèmies/pacient/any i finalment les taxes van ser de 1,85 en el braç d'IDeg i 2,7 en el braç d'IGlar.

IDeg s'ha comparat amb IGlar300 en un ACA en població general amb DM2 a curt termini i no es van trobar diferències ni en el control glucèmic ni en les hipoglucèmies utilitzant diferents definicions. S'ha postulat que IGlar300 podria tenir menys risc d'hipoglucèmies que IGlar (concentració 100 UI/ml), però no es disposa d'estudis en pacients amb alt risc d'hipoglucèmies que comparin ambdós insulines per conèixer el perfil comparatiu en aquest subtipus de pacient.

Cal remarcar que els resultats dels SWITCH o del DEVOTE no es poden extrapolar al pacient general amb DM, ja que en els tres estudis es van incloure pacients molt seleccionats amb risc alt. En els SWITCH es va definir el pacient amb risc d'hipoglucèmia com el pacient amb qualsevol de: (1)  $\geq 1$  hipoglucèmia greu en < 12 mesos, (2) TFG<sub>e</sub> = 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, (3) incapacitat de reconèixer els símptomes d'hipoglucèmia, (4) insulinitzats > 5 anys (DM2), durada de la DM > 15 anys o (5) hipoglucèmia confirmada (< 70 mg/dl) en les últimes 12 setmanes. La gran majoria dels pacients complien els criteris 4 i/o 5, és a dir, es tracta de pacients amb patologia de llarga evolució i que pot patir hipoglucèmies de repetició. Pel que fa al DEVOTE, són pacients d'alt risc CV que paral·lelament poden considerar-se que tenen risc augmentat d'hipoglucèmies, com indiquen les característiques basals: majoritàriament insulinitzats, mitjana de 65 anys, > 15 anys d'evolució de la DM2 i el 37-38% dels pacients tenien un TFG<sub>e</sub> < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Com a resum, en pacient general de baix risc amb DM, els beneficis d'IDeg respecte a IGlar en les hipoglucèmies són clínicament dubtosos, ja que només va haver-hi millores en les hipoglucèmies nocturnes amb una rellevància clínica dubtosa atès que no va ser significativa en tots els estudis. Cal afegir-hi, també, que quan es va comparar amb IGlar300 no hi va haver diferències. En

pacients amb alt risc d'hipoglucèmies, les hipoglucèmies simptomàtiques (DM1 i DM2) i les greus (DM1) van ser menys freqüents amb IDeg que amb IGlar. Aquesta troballa és específica de les definicions d'aquests esdeveniments hipoglucèmics utilitzades en aquests estudis i no està clar com es traduiria en la pràctica clínica.<sup>[38]</sup> A més, no es disposa d'estudis per contextualitzar aquesta diferència amb IGlar300, que té un perfil d'alliberament més pla que la IGlar clàssica.

Pel que fa a CV, ha demostrat ser segura en observar-se en un estudi específic dissenyat a tal efecte la no inferioritat respecte a IGlar en la variable MACE-3.

Respecte a l'administració, els estudis FLEX T1 i FLEX T2 van mostrar que IDeg es pot administrar amb un interval de temps variable sense comprometre el control glucèmic. Això podria facilitar l'administració i suposar un avantatge potencial en l'adherència, malgrat no hi ha estudis concloents en aquest sentit.

## 8. Àrea econòmica

### 8.1. Cost incremental del tractament

La IDeg disposa d'un preu finançat per al Sistema Nacional de Salut inferior al preu notificat. El CatSalut utilitza internament el preu finançat per estimar els costos dels tractaments. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant el preu notificat a tall d'exemple de com es calculen aquests costos. A la taula 9, es presenten els costos del tractament amb IDeg davant del cost dels comparadors, considerats la resta d'insulines basals.

**Taula 9. Cost de la insulina degludec i dels seus comparadors**

	<b>Insulina degludec</b>	<b>Insulina glargina</b>	<b>Insulina detemir</b>	<b>Insulina NPH</b>
<b>Presentació</b>	Tresiba Flex Touch® 100 UI/ml, 3 ml; 5 plomes	Lantus®; Abasaglar® 100 UI/ml, 3ml; 5 plomes Toujeo® 300 UI/ml, 1,5 ml; 3 plomes	Levemir® 100 UI/ml, 3 ml; 5 plomes	Humulina NPH® 100 UI/ml, 3 ml; 6 plomes Insulatard® 100 UI/ml, 3ml; 5 plomes
<b>Preu envàs (€)<sup>†</sup></b>	110,06	Lantus/Abasaglar = 57,7 Toujeo = 51,92	72,63	Humulina = 45,63 Insulatard = 38,03
<b>Posologia (DDD)*</b>	40 UI/dia	40 UI/dia	40 UI/dia	40 UI/dia
<b>Cost dia (€)</b>	2,93	1,54	1,94	1,01
<b>Cost tractament</b>	1.071,25 €	561,61 €	706,93 €	370,11 €
<b>Cost anual incremental*</b>	<b>REF</b>	<b>+ 510 €</b>	<b>+ 364 €</b>	<b>+ 701 €</b>

**DDD:** dosi diària definida; **NPH:** insulina humana protamina neutra de Hagedorn; **REF:** referència ; **UI:** unitats injectables.

<sup>†</sup>Preu en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), agost 2018 PVP + IVA-RD%.

Per IDeg, en tractar-se del preu notificat i no el finançat, no s'ha descomptat el 7,5% corresponent al RD 8/2010.

\*La DDD és la mateixa per a totes les insulines, però cal tenir en compte que les dosis no sempre són intercanviables.

\*Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador.

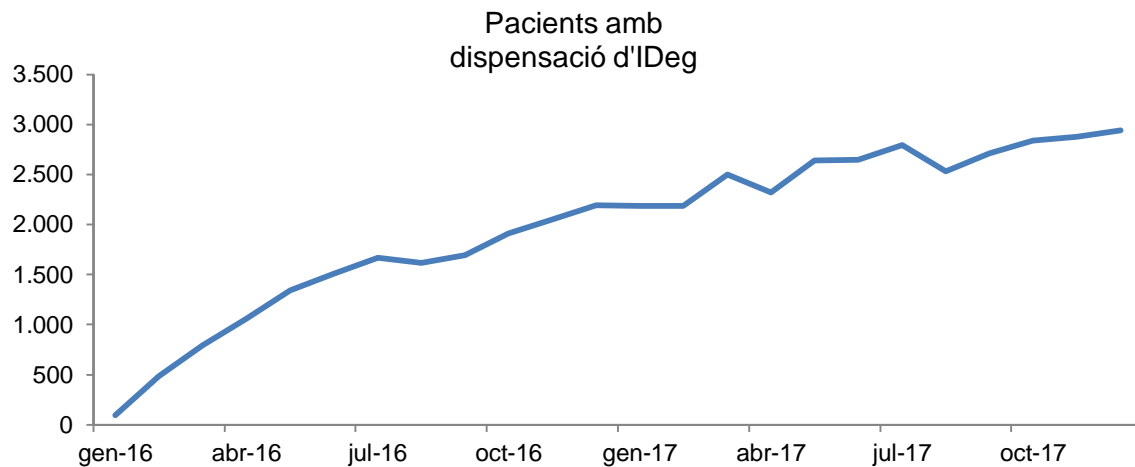
### 8.2. Dades d'utilització en l'entorn del CatSalut

Segons dades del fitxer de prestació farmacèutica del Servei Català de la Salut, durant l'últim any (2017), 6.098 pacients van rebre tractament amb insulina degludec a Catalunya a càrrec del CatSalut. El 91,6% d'aquests van ser pacients adults. Respecte al primer any de comercialització (2016), l'augment del consum és del 43,6%.

La despesa total en IDeg al llarg d'aquests dos primers anys de comercialització ha estat de 4,5 milions d'euros, 3,1 milions dels quals corresponents a aquest últim any (2017).

Tal com es mostra a la figura 1, el nombre de pacients tractats amb IDeg sembla que s'està estabilitzant al final de l'any 2017.

**Figura 1. Pacients amb dispensació d'IDeg (2016-2017)**



D'altra banda, s'ha realitzat un tall transversal de les prescripcions actives d'IDeg a dia 21 de setembre de 2018. En aquesta data, 5.814 pacients van tenir una prescripció activa d'IDeg, la qual cosa suposa un 4,8% del total de pacients amb prescripció d'insulina a càrrec del CatSalut. Amb l'objectiu de realitzar una aproximació sobre el tipus de DM en el qual s'està utilitzant IDeg, s'han analitzat els pacients amb una prescripció concomitant d'un hipoglucemiant no insulínic (ATC A10B). El 24,5% d'aquests pacients tenien una prescripció concomitant d'un hipoglucemiant no insulínic i el 75,5% no.

## Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

### Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

#### **Pautes d'harmonització farmacoterapèutica de la DM2. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Servei Català de la Salut. 2017 <sup>[12]</sup>**

- Si el pacient no assoleix l'objectiu terapèutic marcat en 3-6 mesos amb biteràpia amb hipoglucemiants no insulínics, es recomana iniciar tractament amb insulina NPH nocturna.
- Els anàlegs d'acció prolongada i curta presenten un major cost que la insulina NPH i la insulina humana regular, respectivament. En lloc de la insulina NPH, es pot valorar un anàleg d'acció prolongada en pacients amb episodis recurrents d'hipoglucèmia simptomàtica amb l'NPH o quan existeixi la necessitat de simplificar la pauta i l'anàleg redueixi el nombre d'administracions.
- L'anàleg d'acció prolongada d'elecció com a alternativa a l'NPH és IGlar, atesa la seva experiència d'ús i semivida d'eliminació, que permet una única administració diària. Com que són medicaments biològics, les diferents presentacions d'IGlar, inclòs el biosimilar, no són intercanviables i no es recomana el canvi sistemàtic d'unes per les altres. Tot i això, per a l'inici del tractament es recomana triar entre una o altra segons criteris d'eficiència.

#### **Red-GDPS. Guía de actualización en diabetes. 2016. Algoritmo de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. RedGDPS, 2017 <sup>[2]</sup>**

- Es recomana iniciar el tractament basal, en combinació amb antidiabètics orals, amb una administració diària d'insulina NPH en pacients amb risc baix d'hipoglucèmies. Si s'arriba a la dosi de 25-30 UI, s'ha de prescriure en dues dosis per evitar hipoglucèmies nocturnes o canviar a un anàleg basal (IGlar o IDet).
- Els anàlegs d'acció lenta d'insulina estan indicats en pacients amb risc alt d'hipoglucèmies o amb hipoglucèmies de predomini nocturn, i en problemes de tipus assistencial o social en els casos en els quals la dosi única sigui la solució.
- S'ha de considerar els anàlegs d'insulina premesclats en lloc de les premescles convencionals en pacients en qui la hipoglucèmia sigui un problema o en aquells en què els nivells de glucèmia postprandials siguin marcadament elevats o que prefereixen injectar-se la insulina immediatament abans de la ingesta.

#### **Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Agost 2015 <sup>[39]</sup>**

- Oferiu IDet dues vegades al dia com a insulina basal per a adults amb DM1. Considereu, com a teràpia alternativa, el règim d'insulina que utilitzava la persona prèviament si havia aconseguit l'objectiu terapèutic. Oferiu IGlar/IDet una vegada al dia si la injecció d'insulina basal dues vegades al dia no és acceptable per a la persona o IGlar una vegada al dia si no es tolera IDet.
- Considereu altres règims només si les recomanacions anteriors no aconsegueixen els objectius. Quan tingueu un règim d'insulina alternatiu, tingueu en compte les preferències personals i el cost d'adquisició.

**Type 2 diabetes in adults: diagnosis and management. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Setembre 2015** <sup>[40]</sup>

- Oferiu insulina NPH una o dues vegades al dia segons les necessitats. Considereu, com a alternativa a la insulina NPH, l'ús d'IDet o IGlár si:
  - ✓ la persona necessita l'assistència d'un cuidador o professional sanitari per injectar la insulina i l'ús d'IDet o IGlár reduiria la freqüència d'injeccions;
  - ✓ l'estil de vida de la persona està limitat per hipoglucèmies simptomàtiques recurrents o quan es necessitarien injeccions d'NPH dues vegades al dia en combinació amb antidiabètics orals.

**Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. American Diabetes Association (ADA) and European Association for the Study of Diabetes (EASD). 2018** <sup>[41]</sup>

- En l'algorisme de tractament s'indica que en els pacients sense malaltia CV establerta on hi ha una necessitat urgent de minimitzar el risc d'hipoglucèmia i s'han exhaurit els tractaments orals, s'ha d'utilitzar la insulina amb menys risc d'hipoglucèmia (IDeg/IGlár 300 < IGlár 100/IDet < NPH).
- Les insulines basals tenen diferents temps d'inici i durada d'acció, amb diferent risc d'hipoglucèmia. Tanmateix, la forma d'administració, inclosa la dosi, el temps d'injecció i els objectius glucèmics tenen més impacte en els efectes adversos que les diferències entre les formulacions.
- Els anàlegs basals d'insulina tenen un modest menor risc d'hipoglucèmia respecte a l'NPH amb un cost superior. En dades en vida real, l'NPH no va augmentar la hipoglucèmia, les urgències o els ingressos hospitalaris en comparació amb IDet o IGlár. Quan es comparen les insulines humanes i els anàlegs, les diferències de cost poden ser grans mentre que la diferència en risc d'hipoglucèmia és modesta i en eficàcia glucèmica mínima.
- IDeg s'associa amb un risc d'hipoglucèmia greu inferior respecte a IGlár 100 quan s'utilitza un objectiu glucèmic intensiu en pacients amb DM2 de llarga durada i risc CV.

**Guidelines on second-and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in non-pregnant adults with diabetes mellitus. World Health Organization (WHO). 2018** <sup>[42]</sup>

- Es recomana iniciar insulina humana en pacients amb DM2 que no aconsegueixen un bon control glucèmic amb metformina i/o sulfonilurea (recomanació forta, molt baixa qualitat d'evidència).
- Es recomana iniciar insulina humana pel control glucèmic en adults amb DM1 i en DM2 quan la insulina estigui indicada (recomanació forta, evidència de baixa qualitat). Observacions: inclou la insulina d'acció curta i d'acció intermèdia (NPH). La recomanació és forta perquè hi ha manca d'evidència de millor efectivitat dels anàlegs i la insulina humana té un millor perfil d'ús de recursos.
- Valorar iniciar un anàleg d'acció prolongada en adults amb DM1 o DM2 que presenten hipoglucèmia greu amb insulina humana (recomanació feble, evidència de qualitat moderada per hipoglucèmia greu). Observacions: la recomanació és feble ja que reflecteix la manca d'evidència, o la molt baixa qualitat d'aquesta, en resultats a llarg termini com complicacions de la DM o mortalitat, tenint en compte els superiors costos de la insulina humana respecte als anàlegs.

## Avaluacions d'altres organismes

Taula 10. Recomanacions d'altres organismes sobre degludec

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
<b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</b> <sup>[43-44]</sup>	Anglaterra	<p>10.09.2013: <i>evidence summary</i>.</p> <p><b>DM2:</b> IDeg és no inferior a IGlár en termes de control glucèmic amb taxes estadísticament significativament més baixes d'algunes hipoglucèmies, especialment les nocturnes, però no en tots els estudis. No hi ha cap estudi que compari IDeg amb insulina NPH ni cap que mesuri resultats d'eficàcia orientats al pacient.</p> <p><b>DM1:</b> IDeg és no inferior a IGlár en termes de control glucèmic amb menors taxes d'hipoglucèmies nocturnes estadísticament significatives. Tot i que hi ha un estudi de 104 setmanes que aporta algunes dades de seguretat a llarg termini, no hi ha estudis publicats que comparin IDeg amb insulina NPH ni cap que mesuri resultats d'eficàcia orientats al pacient.</p>
<b>Scottish Medicines Consortium (SMC)</b> <sup>[45]</sup>	Escòcia	<p>08.08.2016: després d'una segona sol·licitud, s'accepta per al seu ús a l'NHS. Indicació revisada: tractament de la DM en adults.</p> <p>IDeg va ser no inferior a altres anàlegs d'insulina d'acció prolongada, avaluats pel canvi mitjà de l'HbA1c.</p>
<b>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</b> <sup>[38]</sup>	Canadà	<p>18.10.2017: es recomana que es reemborsi IDeg per al tractament d'adults amb DM per millorar el control glucèmic, si es donen les condicions següents:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reemborsament similar a altres anàlegs d'insulina d'acció prolongada actualment reemborsats per la DM.</li> <li>• Els costos globals del pla de medicació d'IDeg no haurien d'excedir el cost d'altres anàlegs d'acció prolongada menys costosos actualment.</li> </ul> <p>Nota: l'anàlisi del model de costos presentat pel fabricant va suggerir que, al preu presentat, IDeg és cost-efectiva per als pacients amb DM1 en comparació amb IGlár. No obstant això, per a pacients amb DM2, el tractament amb IDeg probablement està associat a costos incrementals en diverses poblacions de pacients, ja que la relació cost-utilitat incremental va variar des de 73,000 a &gt; 1 milió \$/QALY.</p>
<b>Haute Autorité de Santé (HAS)</b> <sup>[46]</sup>	França	<p>02.04.2014: el control glucèmic obtingut amb IDeg és comparable a l'observat amb IGlár en DM1/DM2 i amb IDet en DM1. La rellevància clínica d'un possible benefici en termes de reducció de l'aparició d'hipoglucèmia, particularment nocturna, en vista de les petites diferències observades en comparació amb altres anàlegs lents, és poc apreciable.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• El benefici mèdic d'IDeg és considerable.</li> <li>• IDeg no proporciona cap millora en el benefici real (ASMR V, inexistent) en l'atenció proporcionada per altres anàlegs d'insulina (IGlár/IDet) en pacients amb DM1/DM2.</li> <li>• Recomanació a favor del reembossament: 65%.</li> </ul>

## Annex 2. Informació sobre els comparadors

Taula 11. Característiques comparades amb altres fàrmacs utilitzats en el mateix escenari<sup>†</sup>

TIPUS D'INSULINA	PERFIL D'ACCIÓ (HORES)			INTERVAL D'INJECCIÓ
	Inici	Pic	Durada	
Insulines d'acció intermèdia				
NPH	2-4 h	4-8 h	12 h	30-60 minuts abans de l'àpat. En pauta nocturna abans de sopar o abans d'anar a dormir
Anàlegs d'insulina d'acció prolongada				
Glargina 100 UI/ml	1-2 h	-	24 h	No cal que tinguin relació amb la ingesta
Glargina 300 UI/ml	2-8 h		24-36 h	
Detemir	1-2 h		12-24 h	
Degludec	1-2 h		42 h*	

**NPH:** insulina neutra humana amb protamina Hagedorn.

\*Tot i que la durada d'acció de la insulina IDeg és de 42 h, la seva administració és diària i es recomana que sigui a la mateixa hora del dia. Quan no sigui possible, es pot modificar sempre que passin un mínim de 8 hores entre les administracions.

<sup>†</sup>Adaptat de les Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetis *mellitus* tipus 2.



## Glossari d'abreviacions

- **ACA:** assaig clínic aleatoritzat
- **ADO:** antidiabètic oral
- **ARGLP-1:** agonista de receptor del pèptid similar al glucagó (de l'anglès, *glucagon like peptide*)
- **CV:** cardiovascular
- **DM1:** diabetis *mellitus* tipus 1
- **DM2:** diabetis *mellitus* tipus 2
- **EA:** esdeveniment advers
- **EMA:** *European Medicines Agency*
- **EPAR:** informe d'avaluació europeu públic (de l'anglès, *european public assesment report*)
- **HbA1c:** hemoglobina glicosilada
- **FDA:** Administració de Medicaments i Aliments (de l'anglès, *Food and Drug Administration*)
- **GI:** gastrointestinal
- **IAsp:** insulina aspart
- **IDeg:** insulina degludec
- **IDegAsp:** insulina degludec i aspart en combinació
- **IDet:** insulina detemir
- **IGlar:** insulina glargina
- **HR:** quocient de riscos (de l'anglès, *hazard ratio*)
- **IC:** interval de confiança
- **iECA:** inhibidors de l'enzim conversiu de l'angiotensina
- **IH:** insuficiència hepàtica
- **IMAO:** inhibidors de la monoamino-oxidasa
- **IMC:** índex de massa corporal
- **IR:** insuficiència renal
- **ISGLT-2:** inhibidor del cotransportador sodi-glucosa (de l'anglès, *inhibitors of sodium-glucose cotransporter-2*)
- **ITT:** anàlisi per intenció de tractar
- **MACE:** esdeveniment advers cardiovascular major (de l'anglès, *major advers CV event*)
- **MET:** metformina
- **NPH:** insulina protamina neutra de Hagedorn (de l'anglès, *neutral protamine Hagedorn*)
- **NNT:** nombre necessari a tractar (de l'anglès, *number need to treat*)
- **NYHA:** *New York Heart Association*
- **PBO:** placebo
- **PP:** anàlisi per protocol
- **RA:** reacció adversa
- **RR:** risc relatiu (de l'anglès, *risc ratio*)
- **SITA:** sitagliptina
- **TFGe:** taxa de filtrat glomerular estimat
- **UI:** unitats injectables

## Bibliografia

1. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes 2018. Diabetes Care 2018 Jan; volume 41 issue Supplement 1. Disponible a: [http://care.diabetesjournals.org/content/41/Supplement\\_1](http://care.diabetesjournals.org/content/41/Supplement_1)
2. Red de grupos de estudio de la diabetes en la atención primaria de la salud (RedGDPS). Guía de actualización en diabetes 2016. Disponible a: <http://www.redgdps.org/>.
3. World Health Organization (WHO). Informe mundial sobre la diabetes. Abril de 2016. Disponible a: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204877/1/WHO\\_NMH\\_NVI\\_16.3\\_spa.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204877/1/WHO_NMH_NVI_16.3_spa.pdf)
4. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. Diabetologia. 2012 Jan;55(1):88-93.
5. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Canal Salut. Diabetis. [Consulta: 3 agost 2018] Disponible a: <http://canalsalut.gencat.cat/ca/salut-a-z/d/diabetis/diabetis/>
6. Yu OH, Suissa S. Identifying Causes for Excess Mortality in Patients With Diabetes: Closer but Not There Yet. Diabetes Care. 2016 Nov;39(11):1851-1853.
7. Baena-Díez JM, Peñafiel J, Subirana I, Ramos R, Elosua R, Marín-Ibañez A et al. Risk of Cause-Specific Death in Individuals With Diabetes: A Competing Risks Analysis. Diabetes Care. 2016 Nov;39(11):1987-1995.
8. Marcuello C, Calle-Pascual AL, Fuentes M, Runkle I, Soriguer F, Goday A et al. Evaluation of Health-Related Quality of Life according to Carbohydrate Metabolism Status: A Spanish Population-Based Study (Di@bet.es Study). Int J Endocrinol. 2012;2012:872305.
9. Lopez-Bastida J, Boronat M, Moreno JO, Schurer W. Costs, outcomes and challenges for diabetes care in Spain. Global Health. 2013 May 1;9:17.
10. Crespo C Brosa M, Soria-Juan A, Lopez-Alba A, López-Martínez N, Soria B. Direct cost of diabetes mellitus and its complications in Spain (SECCAID Study: Spain estimated cost Ciberdem-Cabimer in Diabetes) Av Diabetol 2013;29:182-9.
11. Mata-Cases M, Casajuana M, Franch-Nadal J, Casellas A, Castell C, Vinagre I et al. Direct medical costs attributable to type 2 diabetes mellitus: a population-based study in Catalonia, Spain. Eur J Health Econ. 2016 Nov;17(8):1001-1010.
12. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017. (Programa d'harmonització farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de l'atenció primària i comunitària del Servei Català de la Salut; 01/2017).
13. National Institute for health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes in adults: management. [NG28] London (United Kingdom): Desembre 2015. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>
14. National Institute for health and Care Excellence (NICE). Type 1 diabetes in adults: management [NG17]. London (United Kingdom): Agost 2015. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng17>
15. Vardi M, Jacobson E, Nini A, Bitterman H. Intermediate acting versus long acting insulin for type 1 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 3. Art. No.: CD006297.
16. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. Long acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2. Art. No.: CD005613.
17. Ficha Técnica de Tresiba® (degludec). Laboratorios Novo Nordisk. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2013 (rev 2017) [Consulta: agost 2018]. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112807004/FT\\_112807004.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112807004/FT_112807004.html)

18. Davies MJ, Gross JL, Ono Y, Sasaki T, Bantwal G, Gall MA et al. Efficacy and safety of insulin degludec given as part of basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes: a 26-week randomized, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab*. 2014 Oct;16(10):922-30.
19. Bode BW, Buse JB, Fisher M, Garg SK, Marre M, Merker L et al. Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in Type 1 diabetes (BEGIN® Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. *Diabet Med*. 2013 Nov;30(11):1293-7.
20. Heller S, Buse J, Fisher M, Garg S, Marre M, Merker L, et al. Insulin degludec, an ultra- longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;379(9825):1489-97.
21. Davies M, Sasaki T, Gross JL, Bantwal G, Ono Y, Nishida T et al. Comparison of insulin degludec with insulin detemir in type 1 diabetes: a 1-year treat-to-target trial. *Diabetes Obes Metab*. 2016 Jan;18(1):96-9.
22. Mathieu C, Hollander P, Miranda-Palma B, Cooper J, Franek E, Russell-Jones, et al. Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): a 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1154-62.
23. Thalange N, Deeb L, Iotova V, Kawamura T, Klingensmith G, Philotheou A. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2015;16:164-7.
24. Lane W, Bailey TS, Gerety G, Gumprecht J, Philis-Tsimikas A, Hansen CT et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes: The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Jul 4;318(1):33-44.
25. Garber AJ, King AB, Del Prato S, Sreenan S, Balci MK, Muñoz-Torres M et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet*. 2012 Apr 21;379(9825):1498-507.
26. HW Rodbard, B Cariou, B Zinman, Y Handelsman, A Philis-Tsimikas, T V Skjøth et al. Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naive subjects with Type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial. *Diabet Med*. 2013 Nov; 30(11): 1298–1304.
27. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, Handelsman Y, Rodbard HW, Johansen T et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care*. 2012 Dec;35(12):2464-71.
28. Hollander P, King AB, Del Prato S, Sreenan S, Balci MK, Muñoz-Torres M. Insulin degludec improves long-term glycaemic control similarly to insulin glargine but with fewer hypoglycaemic episodes in patients with advanced type 2 diabetes on basal-bolus insulin therapy. *Diabetes Obes Metab*. 2015 Feb;17(2):202-6.
29. Meneghini L, Atkin SL, Gough SC, Raz I, Blonde L, Shestakova M, et al. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(4):858-64.
30. Gough SC, Bhargava A, Jain R, Mersebach H, Rasmussen S, Bergenstal RM. Low-volume insulin degludec 200 units/mL once daily improves glycemic control similar to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: The BEGIN LOW VOLUME trial. *Diabetes Care*. 2013;36:2536-42.
31. Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R, Bosnyak Z, Devisme C, Cali AMG et al. More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. *Diabetes Care*. 2018 Aug 13. pii: dc180559. [Epub ahead of print]

32. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, de la Rosa R, Handelsman Y, Troelsen LN et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes: The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017 Jul 4;318(1):45-56.
33. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017 Aug 24;377(8):723-732.
34. Dawoud D, O'Mahony R, Wonderling D, Cobb J, Higgins B, Amiel SA. Basal Insulin Regimens for Adults with Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Value Health. 2018 Feb;21(2):176-184.
35. Efficacy and Safety of Insulin Degludec versus Insulin Glargine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Fifteen Clinical Trials. Liu W, Yang X, Huang J. Int J Endocrinol. 2018 Mar 12;2018:8726046.
36. Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. Diabetes Obes Metab. 2013 Feb;15(2):175-84.
37. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Tresiba® (degludec). EMEA/H/C/002498. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2018 [Consulta: agost 2018]. Disponible a: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002498/WC500139010.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002498/WC500139010.pdf)
38. Insulin degludec (Tresiba- Novo Nordisk Canada INC.). CADTH common drug review CADTH Drug Reimbursement Recommendation Ottawa (Canada): Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health (CADTH) [Internet]. November 2017 [consulta: setembre 2018]. Disponible a: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0521\\_Tresiba\\_complete\\_Nov-22-17\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0521_Tresiba_complete_Nov-22-17_e.pdf)
39. Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management. NICE guidelines NG17. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2015 [consulta: abril 2016]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng17>
40. Type 2 diabetes in adults: management. NICE guidelines NG28. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2015 [consulta: abril 2016]. Disponible a: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-in-adults-management-1837338615493>
41. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2018.
42. Guidelines on second- and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in non-pregnant adults with diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 2018. [Internet]. [consulta: novembre 2018]. Disponible a: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272433/9789241550284-eng.pdf?ua=1>
43. Type 1 diabetes in adults: insulin degludec. NICE Evidence summary ESNM24. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 10 September 2013 [consulta: setembre 2018]. Disponible a: <http://nice.org.uk/guidance/esnm24>
44. Type 2 diabetes in adults: insulin degludec. NICE Evidence summary ESNM25. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 10 September 2013 [consulta: setembre 2018]. Disponible a: <http://nice.org.uk/guidance/esnm25>
45. Re-Submission: insulin degludec (Tresiba®) 100units/mL solution for injection in pre-filled pen or cartridge and 200units/mL solution for injection in pre-filled pen. No: 856/13. Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); February 2014.
46. Tresiba 100UI/ml. Haute Autorité de Santé (HAS) commission de la transparence; Paris (France). Abril 2014. Disponible a: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1738609/fr/tresiba-insuline-degludec-analogue-lent-de-l-insuline](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1738609/fr/tresiba-insuline-degludec-analogue-lent-de-l-insuline)